

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 800 737**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)
②1 N° d'enregistrement national : **99 13858**

⑤1 Int Cl⁷ : C 07 D 413/12, C 07 D 407/12, 405/12, 307/22, 263/
24, 263/04, A 61 K 31/353, 31/341, 31/404, 31/422, 31/4025,
31/42, A 61 P 37/00, 29/00, 9/00, 25/00, 35/00, 31/00 // (C 07 D
413/12, 311:70, 263:04) (C 07 D 407/12, 311:70, 307:22)
(C 07 D 405/12, 307:22, 209:40) (C 07 D 405/12, 311:70,
207:22)

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION** **A1**

②2 Date de dépôt : 05.11.99.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 11.05.01 Bulletin 01/19.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : SOCIETE DE CONSEILS DE
RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFI-
QUES SCRAS Société par actions simplifiée — FR.

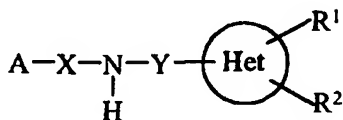
⑦2 Inventeur(s) : AUVIN SERGE et CHABRIER DE LAS-
SAUNIERE PIERRE ETIENNE.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : SOCIETE DE CONSEILS ADMINIS-
TRATIFS ET FINANCIERS S.C.A.F.

⑤4 NOUVEAUX COMPOSES HETEROCYCLIQUES ET LEUR APPLICATION A TITRE DE MEDICAMENTS.

⑤7 La présente invention concerne de nouveaux dérivés
hétérocycliques présentant une activité inhibitrice des cal-
païnes et/ou une activité piègeuse des formes réactives de
l'oxygène, de formule



dans laquelle A, X, Y, R1, R2 et Het représentent des
groupes variables.

L'invention concerne également leurs méthodes de pré-
paration, les préparations pharmaceutiques les contenant
et leur utilisation à des fins thérapeutiques, en particulier en
tant qu'inhibiteurs de calpaïnes et piègeurs de formes réac-
tives de l'oxygène de manière sélective ou non.

FR 2 800 737 - A1



1

**Nouveaux composés hétérocycliques
et leur application à titre de médicaments**

La présente invention concerne de nouveaux dérivés hétérocycliques présentant une activité inhibitrice des calpaïnes et/ ou une activité piègeuse des formes réactives de l'oxygène (ROS pour "*reactive oxygen species*"). L'invention concerne également leurs méthodes de préparation, les préparations pharmaceutiques les contenant et leur utilisation à des fins thérapeutiques, en particulier en tant qu'inhibiteurs de calpaïnes et piègeurs de formes réactives de l'oxygène de manière sélective ou non.

Compte tenu du rôle potentiel des calpaïnes et des ROS en physiopathologie, les nouveaux dérivés selon l'invention peuvent produire des effets bénéfiques ou favorables dans le traitement de pathologies où ces enzymes et/ou ces espèces radicalaires sont impliquées, et notamment :

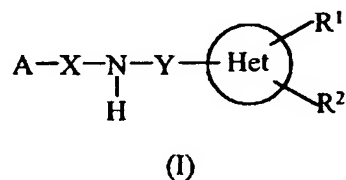
- les maladies inflammatoires et immunologiques comme par exemple l'arthrite rhumatoïde, les pancréatites, la sclérose en plaques, les inflammations du système gastro-intestinal (colite ulcéreuse ou non, maladie de Crohn),
- les maladies cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires comprenant par exemple l'hypertension artérielle, le choc septique, les infarctus cardiaques ou cérébraux d'origine ischémique ou hémorragique, les ischémies ainsi que les troubles liés à l'agrégation plaquettaire,
- les troubles du système nerveux central ou périphérique comme par exemple les maladies neurodégénératives où l'on peut notamment citer les traumatismes cérébraux ou de la moelle épinière, l'hémorragie sub arachnoïde, l'épilepsie, le vieillissement, les démences séniles, y compris la maladie d'Alzheimer, la chorée de Huntington, la maladie de Parkinson, les neuropathies périphériques,
- l'ostéoporose,
- les dystrophies musculaires,
- les maladies prolifératives comme par exemple l'athérosclérose ou la resténose,
- la cataracte,
- les transplantations d'organes,

- les maladies auto-immunes et virales comme par exemple le lupus, le sida, les infections parasitaires et virales, le diabète et ses complications, la sclérose en plaques,
 - le cancer,
 - toutes les pathologies caractérisées par une production excessive des ROS et/ou une
- 5 activation des calpaïnes.

Dans l'ensemble de ces pathologies, il existe des évidences expérimentales démontrant l'implication des ROS (*Free Radic. Biol. Med.* (1996) 20, 675-705 ; *Antioxid. Health. Dis.* (1997) 4 (Handbook of Synthetic Antioxidants), 1-52) ainsi que l'implication des calpaïnes (*Trends Pharmacol. Sci.* (1994) 15, 412-419 ; *Drug News Perspect* (1999) 12, 73-82). A titre d'exemple, les lésions cérébrales associées à l'infarctus cérébral ou au traumatisme crânien expérimental sont réduites par des agents antioxydants (*Acta. Physiol. Scand.* (1994) 152, 349-350; *J. Cereb. Blood Flow Metabol.* (1995) 15, 948-952; *J Pharmacol Exp Ther* (1997) 2, 895-904) ainsi que par des inhibiteurs de calpaïnes (*Proc Natl Acad Sci U S A* (1996) 93, 3428-33; *Stroke*, (1998) 29, 152-158; *Stroke* (1994) 25, 2265-2270).

10 15

La présente invention a donc pour objet des composés de formule générale (I)



20 dans laquelle

R¹ représente un radical -OR³, -SR³, oxy ou un acétal cyclique,

dans lequel R³ représente un atome d'hydrogène, un radical alkylcarbonyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle,

dans lequel le radical alkyle ou aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : alkyle, OH, alkoxy, nitro, cyano, halogène ou -NR⁴R⁵;

25

R⁴ et R⁵ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R⁴ et R⁵ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

A représente

ou

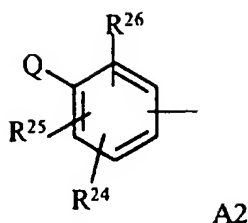
R¹⁵ et R¹⁶ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR¹⁷, ou bien R¹⁵ et R¹⁶ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

R¹⁴ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR²⁰,

R²¹ et R²² représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R²¹ et R²² forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

25 W représente une liaison, O ou S ou encore un radical NR^{23} , dans lequel R^{23} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

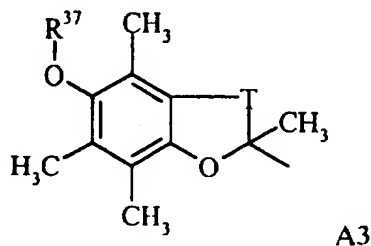
soit un radical A2



dans lequel

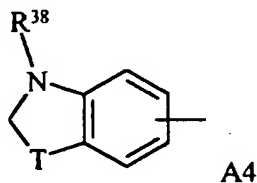
- 5 R^{24} , R^{25} et R^{26} représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SR^{27} , un radical alkyle, alkenyle, alkoxy ou un radical $NR^{28}R^{29}$, R^{27} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R^{28} et R^{29} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{30}$, ou bien R^{28} et R^{29} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,
- 10 R^{30} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou $NR^{31}R^{32}$, R^{31} et R^{32} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{31} et R^{32} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,
- 15 Q représente $-OR^{33}$, $-SR^{33}$, $-NR^{34}R^{35}$ ou un radical aryle substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halogène, le groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou $NR^{15}R^{16}$, R^{33} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R^{34} et R^{35} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical $-CO-R^{36}$, ou bien forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,
- 20 R^{36} représentant un radical alkyle ;

soit un radical A3



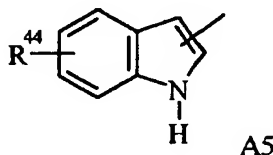
dans lequel R^{37} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle,
 T représente un radical $-(CH_2)_m-$ avec $m = 1$ ou 2 ;

soit un radical A4



- 5 dans lequel R^{38} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, $-(CH_2)_q-NR^{39}R^{40}$ ou aralkyle, le groupement aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : OH, alkyle, halogène, nitro, alkoxy ou $-NR^{39}R^{40}$,
 R^{39} et R^{40} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle
 10 ou un groupe $-COR^{41}$, ou bien R^{39} et R^{40} forment ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué,
 R^{41} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou $NR^{42}R^{43}$,
 R^{42} et R^{43} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical
 alkyle, ou bien R^{42} et R^{43} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont
 15 rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,
 T représentant un radical $-(CH_2)_m-$ avec $m = 1$ ou 2 ,
 q étant un entier compris entre 2 et 6 ;

soit enfin un radical A5



- 20 dans lequel R^{44} représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkyle ou alkoxy ;

X représente $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-CO-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-CO-D-CO-$,
 $-CH=CH-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-CO-C(R^{46}R^{47})-CO-$, $-N(R^{45})-(CH_2)_n-CO-$,
 $-CO-N(R^{45})-C(R^{46}R^{47})-CO-$, $-O-(CH_2)_n-CO-$, $-S-(CH_2)_n-CO-$,

- D représente un radical phénylène éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi alkyle, alkoxy, OH, nitro, halogène ou cyano,
- R⁴⁵ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R⁴⁶ et R⁴⁷ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle dont le groupement aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : le groupe OH, halogène, nitro, alkyle, alkoxy et -NR⁴⁸R⁴⁹,
- R⁴⁸ et R⁴⁹ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR⁵⁰, ou bien R⁴⁸ et R⁴⁹ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont
- 10 rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,
- R⁵⁰ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou NR⁵¹R⁵²,
- R⁵¹ et R⁵² représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R⁵¹ et R⁵² forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle éventuellement substitué ;
- 15 n étant un entier compris entre 0 et 6 ;
- Y représente -(CH₂)_p-, -C(R⁵³R⁵⁴)-(CH₂)_p-, -C(R⁵³R⁵⁴)-CO- ;
- R⁵³ et R⁵⁴ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical aralkyle dont le groupement aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : le groupe OH, halogène, nitro, alkyle,
- 20 alkoxy, -NR⁵⁵R⁵⁶,
- R⁵⁵ et R⁵⁶ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR⁵⁷, ou bien R⁵⁵ et R⁵⁶ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle éventuellement substitué,
- R⁵⁷ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou NR⁵⁸R⁵⁹,
- 25 R⁵⁸ et R⁵⁹ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R⁵⁸ et R⁵⁹ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué ;
- p étant un entier compris entre 0 et 6 ;
- Het représente un hétérocycle,
- 30 à l'exclusion des composés de formule (I) dans laquelle lorsque Het représente tétrahydrofuranne ou tétrahydropyranne, R¹ le radical OH, R² un hydrogène et Y le

radical $-(CH_2)_p-$ avec $p=0$, alors X ne représente pas $-CO-N(R^{45})-C(R^{46}R^{47})-CO$ avec $R^{45}=R^{46}=H$.

Dans certains cas, les composés selon la présente invention peuvent comporter des atomes de carbone asymétriques (de configuration "R" ou "S"). Par conséquent, la présente invention inclut les formes énantiomères, diastéréoisomères et toutes combinaisons de ces formes, y compris les mélanges racémiques "RS". Dans un souci de simplicité, lorsqu'aucune configuration spécifique n'est indiquée dans les formules de structure, il faut comprendre que les deux formes énantiomères (ou diastéréoisomères) et leurs mélanges sont représentés.

10 Par alkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone comme, par exemple, les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle, pentyle, néopentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle. Les radicaux alkoxy peuvent correspondre aux radicaux alkyle indiqués ci-dessus comme par exemple les radicaux méthoxy, éthoxy, propyloxy ou isopropyloxy mais également butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire.

Par alkényle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone et présentant au moins une insaturation (double liaison). Par halogène, on entend les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

20 Par aryle, on entend un système carbocyclique ou hétérocyclique comprenant au moins un cycle aromatique, un système étant dit hétérocyclique lorsque l'un au moins des cycles qui le composent comporte un hétéroatome (O, N ou S). Comme exemple de radical aryle carbocyclique, on peut citer phényle ou naphthyle. Comme exemple de radical aryle hétérocyclique, on peut citer thiényl, furyl, pyrrolyl, imidazolyle, pyrazolyle, isothiazolyle, thiazolyle, isoxazolyle, oxazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidyle, benzothiényl, benzofuryl et indolyle.

Les radicaux arylalkyles désignent les radicaux dans lesquels respectivement les radicaux aryle et alkyle sont tels que définis ci-dessus comme par exemple benzyle, phénéthyle ou naphthylméthyle. Les radicaux alkylcarbonyl, arylcarbonyl ou aralkylcarbonyl

désignent les radicaux dans lesquels respectivement les radicaux alkyle, aryle et aralkyle ont la signification indiquée précédemment.

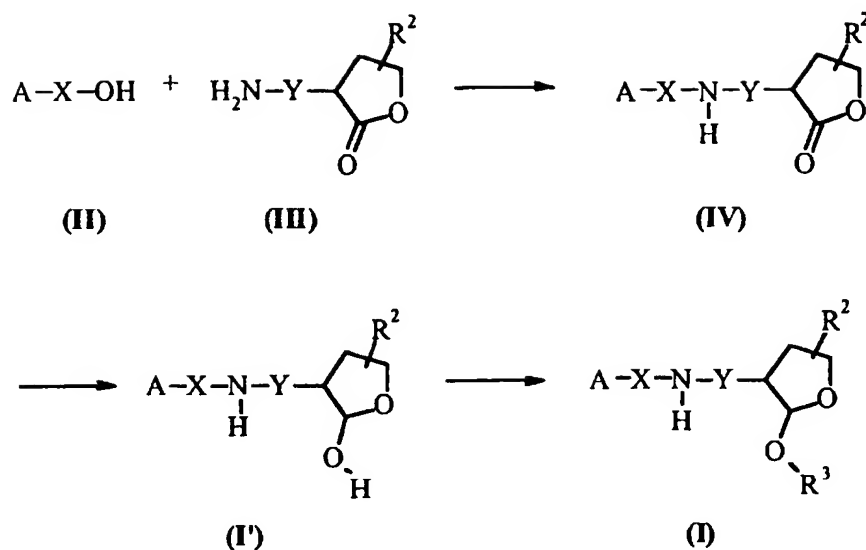
Dans le cas de radicaux de formule $-NR^iR^j$ où R^i et R^j forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué, l'hétérocycle
5 comprend de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S. Ledit hétérocycle peut être, par exemple, le cycle azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine. Ledit hétérocycle peut être substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents
10 choisis parmi le groupe hydroxy, un radical alkyle ou alkoxy ou un atome d'halogène.

Dans le cas du radical Het, le terme hétérocycle représente un hétérocycle, mono ou bicyclique, comportant de 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi O, S, N. Comme exemple de tel hétérocycle, on peut citer : tétrahydrofuranne, tétrahydropyranne, oxétane, benzofuranne, benzopyranne, tétrahydrothiophène, tétrahydrothiopyranne, thiétane,
15 pyrrolidine, pipéridine, azétidine, 1,3-dioxanne, 1,3-dioxolanne, 1,3-dithiolanne, 1,3-dithianne, 1,3-oxathiolanne, 1,3-oxazolidine, 1,3-imidazolidine ou 1,3-thiazolidine.

L'invention a plus particulièrement pour objet des composés de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle Het représente un radical monocyclique contenant de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi O et N, et de manière préférentielle un radical
20 correspondant au cycle tétrahydrofuranne, tétrahydropyranne, pyrrolidine, 1,3-oxazolidine, et R^2 le radical OH.

Les composés de formule I selon l'invention peuvent être préparés suivant plusieurs voies de synthèse selon la définition des groupes variables.

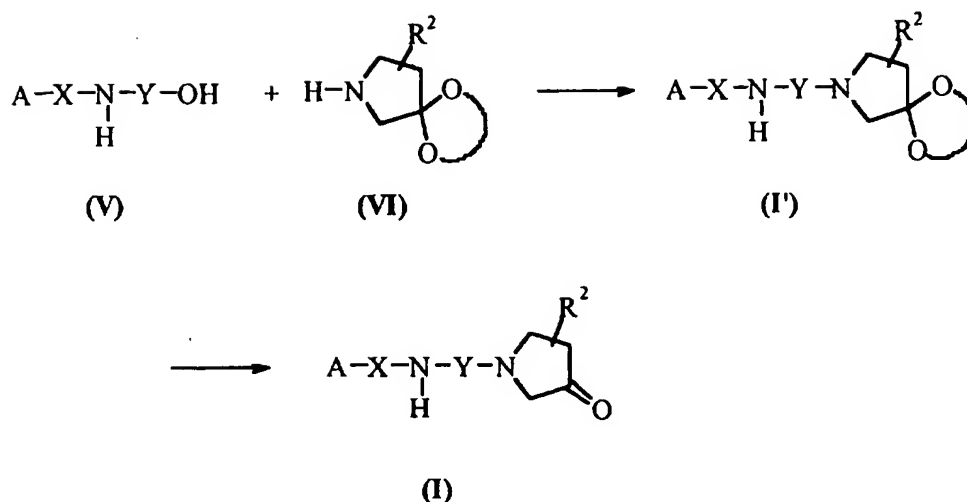
Les composés de formule générale (I) dans laquelle Het représente le cycle
25 tétrahydrofuranne et Y le radical $-(CH_2)_p$, peuvent être préparés selon le schéma suivant



dans lesquels A, X, R² et R³ sont tels que décrits ci-dessus,

- par condensation des acides de formule générale (II) sur les amines de formule générale (III), dans les conditions classiques de la synthèse peptidique (M. Bodanszky et A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, 145 (Springer-Verlag, 1984)) dans le THF, le dichlorométhane ou le DMF en présence d'un réactif de couplage tels que le dicyclohexylcarbodiimide (DCC), le 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) (*J. Med. Chem.* (1992), 35 (23), 4464-4472) ou le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC ou WSCI) (John Jones, *The chemical synthesis of peptides*, 54 (Clarendon Press, Oxford, 1991)) pour conduire aux carboxamides intermédiaires de formule générale (IV). Le cycle lactonique des intermédiaires de formule générale (IV) est ensuite réduit à l'aide d'un agent réducteur tel que, par exemple, l'hydru de Diisobutylaluminium (DIBAL), dans un solvant inerte tel que, par exemple, THF ou CH₂Cl₂, à une température de -78°C. Le dérivé lactol de formule générale (I') ainsi obtenu peut être acylé à l'aide, par exemple, d'un chlorure d'acide (R³-Cl) (chlorure d'acétyle, chlorure de benzoyle, ...) en présence d'une base telle que, par exemple, la triéthylamine, dans un solvant inerte comme par exemple CH₂Cl₂ pour conduire au composé de formule générale (I).

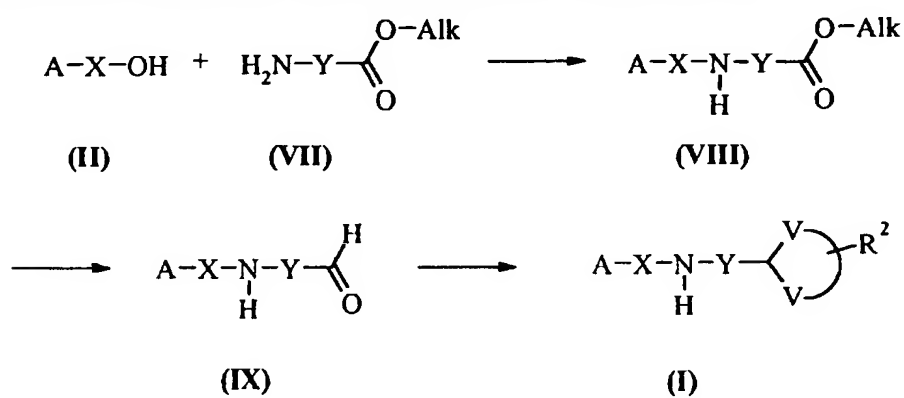
Les composés de formule (I) dans laquelle Het représente le radical pyrrolidinyle et Y représente -C(R⁵³R⁵⁴)-CO-, R⁵³ et R⁵⁴ étant tels que définis ci-dessus, peuvent être préparés selon le schéma suivant



dans lesquels A, X et R² sont tels que décrits ci-dessus,

- par condensation des acides de formule générale (V) sur les amines de formule générale (VI) (*J. Med. Chem.* (1992) 35 (8), 1392-1398) dans les conditions classiques de la synthèse peptidique, décrites précédemment, pour conduire aux composés de formule générale (I'). La déprotection éventuelle de la fonction cétonique est ensuite effectuée selon des méthodes décrites dans la littérature (T.W. Greene et P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Second edition (Wiley-Interscience, 1991)), pour conduire aux composés de formule générale (I).

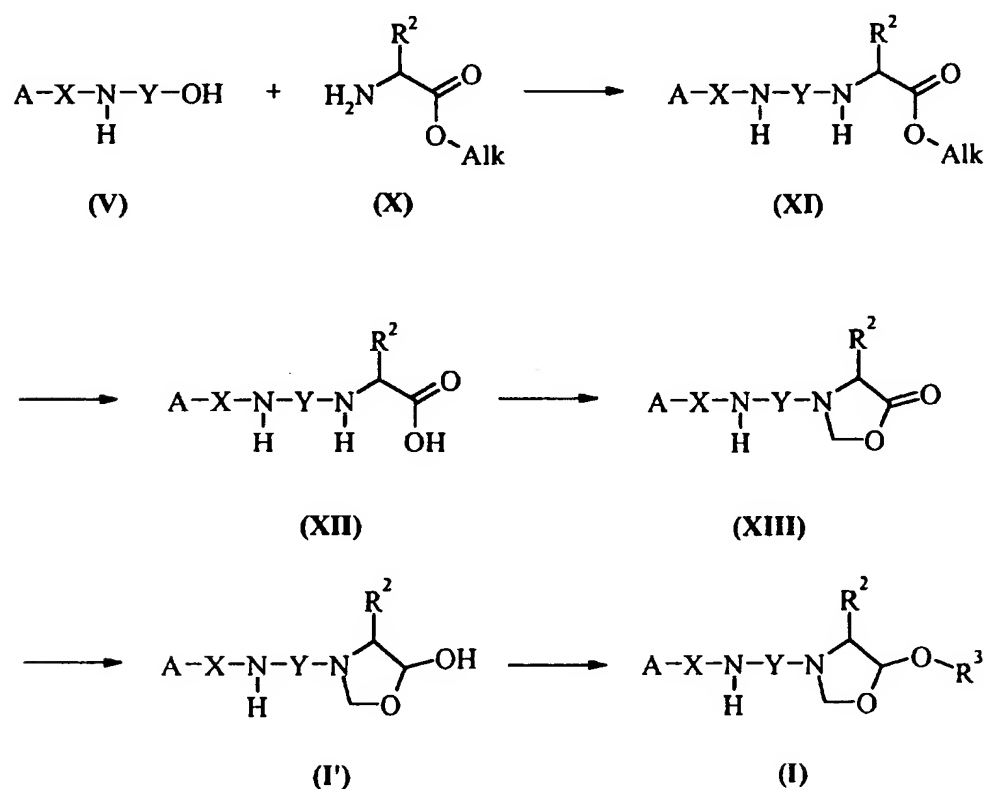
- 10 Les composés de formule (I) dans laquelle Het représente le cycle 1,3-dioxolanne, 1,3-dioxanne, 1,3-dithiane, 1,3-dithiolanne, 1,3-oxathiolanne, 1,3-oxazolidine, 1,3-imidazolidine ou 1,3-thiazolidine, et Y représente -C(R⁵³R⁵⁴)-CO-, R⁵³ et R⁵⁴ étant tels que définis ci-dessus, peuvent être préparés selon le schéma suivant



dans lequel A, X et R² sont tels que décrits ci-dessus et V représentent N, O ou S,

par condensation des acides de formule générale (II) précédemment décrits, sur les amino-esters commerciaux de formule générale (VII), dans les conditions classiques de la synthèse peptidique décrites précédemment, pour conduire aux intermédiaires de formule générale (VIII). La réduction de l'ester carboxylique à l'aide d'un agent réducteur tel que, par exemple, le DIBAL, dans un solvant inerte tel que, par exemple, THF ou CH₂Cl₂, à une température de -78°C, conduit aux aldéhydes de formule générale (IX). La transformation de l'aldéhyde en hétérocycle, est effectuée selon des méthodes de la littérature (T.W. Greene et P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Second edition (Wiley-Interscience, 1991)).

Les composés de formule (I) dans laquelle Het représente le cycle oxazolidine, peuvent être préparés selon le schéma suivant



dans lequel A, X, Y, R² et R³ sont tels que décrits ci-dessus,

par condensation des acides de formule générale (V) précédemment décrits, avec les amino-esters commerciaux de formule générale (X) dans les conditions de la synthèse peptidique précédemment décrites. Les esters de formule générale (XI) intermédiairement obtenus sont ensuite saponifiés pour donner les acides carboxyliques de formule générale (XII) lesquels par chauffage en présence de paraformaldéhyde et d'un acide tel que, par exemple, l'APTS, en piégeant continuellement l'eau formée au cours de la réaction à l'aide d'un appareil de type Dean-Stark, conduisent aux oxazolidinones de formule générale (XIII). Celles-ci sont ensuite réduites à l'aide d'un agent réducteur tel que, par exemple, le DIBAL, dans un solvant inerte tel que, par exemple, THF ou CH_2Cl_2 , à une température de -78°C pour conduire aux dérivés d'oxazolidine de formule générale (I'). Les composés de formule générale (I') ainsi obtenus peuvent être acylés à l'aide, par exemple, d'un chlorure d'acide ($\text{R}^3\text{-Cl}$) (chlorure d'acétyle, chlorure de benzoyle, ...) en présence d'une base telle que, par exemple, la triéthylamine, dans un solvant inerte comme par exemple CH_2Cl_2 pour conduire aux composés de formule (I).

15 Les composés de la présente invention possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques : ils présentent une activité inhibitrice des calpaines et / ou une activité piègeuse des formes réactives de l'oxygène.

Les composés de la présente invention peuvent ainsi être utilisés dans différentes applications thérapeutiques. Ils peuvent produire des effets bénéfiques ou favorables dans le traitement de pathologies où ces enzymes et/ou ces espèces radicalaires sont impliquées

Ces propriétés rendent les produits de formule I aptes à une utilisation pharmaceutique. La présente demande a également pour objet, à titre de médicaments, les produits de formule I telle que définie ci-dessus, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule I, ainsi que les compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

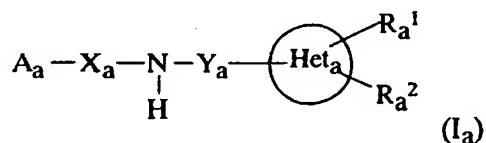
L'invention concerne ainsi des compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention ou un sel additif d'acide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable. La composition

pharmaceutique peut être sous forme d'un solide, par exemple, des poudres, des granules, des comprimés, des gélules ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidine et la cire.

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau, additionnés à des huiles ou des graisses pharmaceutiquement acceptables. Les compositions liquides stériles peuvent être utilisées pour les injections intramusculaires, intrapéritonéales ou sous-cutanées et les compositions stériles peuvent également être administrée par intraveineuse.

Certains composés de la formule générale I précédemment décrite, sont couverts par la demande EP 641800. Les composés de cette demande présentent une activité inhibitrice de cathepsine L qui est très différente de l'activité inhibitrice des calpaïnes et / ou de l'activité piègeuse des formes réactives de l'oxygène.

L'invention a donc également pour objet l'utilisation de composés de formule (I_a) telle que définie ci-dessus,



dans laquelle

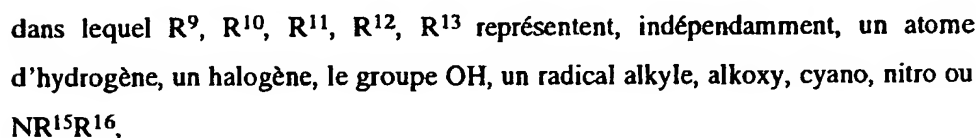
R_a¹ représente un radical -OR³, -SR³, oxy ou un acétal cyclique,

dans lequel R³ représente un atome d'hydrogène, un radical alkylcarbonyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle,

dans lequel le radical alkyle ou aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : alkyle, OH, alkoxy, nitro, cyano, halogène ou -NR⁴R⁵;

R_a^2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aryle ou aralkyle, le groupement aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi : $-OR^6$, $-NR^7R^8$, halogène, cyano, nitro ou alkyle, dans lequel R^6 , R^7 et R^8 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aryle, aralkyle, alkylcarbonyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle;

10 soit un radical A_1 ou A'_1



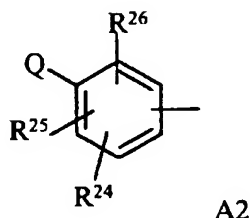
R¹⁷ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou NR¹⁸R¹⁹,

R¹⁴ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR²⁰,

R²⁰ représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou NR²¹R²²,
R²¹ et R²² représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical
25 alkyle, ou bien R²¹ et R²² forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont
rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

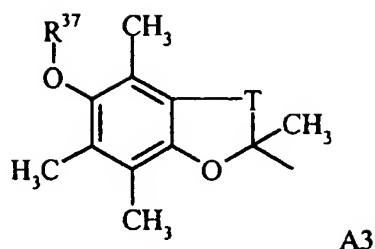
W représente une liaison, O ou S ou encore un radical NR^{23} , dans lequel R^{23} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

soit un radical A2



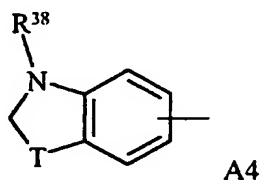
- 5 dans lequel
- R^{24} , R^{25} et R^{26} représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SR^{27} , un radical alkyle, alkényle, alkoxy ou un radical $\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, R^{27} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 10 R^{28} et R^{29} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-\text{COR}^{30}$, ou bien R^{28} et R^{29} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,
- R^{30} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou $\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, R^{31} et R^{32} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{31} et R^{32} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont
- 15 rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,
- Q représente $-\text{OR}^{33}$, $-\text{SR}^{33}$, $-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ ou un radical aryle substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halogène, le groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$,
- R^{33} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 20 R^{34} et R^{35} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical $-\text{CO}-\text{R}^{36}$, ou bien forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,
- R^{36} représentant un radical alkyle ;

soit un radical A3



dans lequel R^{37} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle,
T représente un radical $-(CH_2)_m-$ avec $m = 1$ ou 2 ;

5 soit un radical A4



dans lequel R^{38} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle,
 $-(CH_2)_q-NR^{39}R^{40}$ ou aralkyle, le groupement aryle étant éventuellement substitué
 par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : OH, alkyle,
 10 halogène, nitro, alkoxy ou $-NR^{39}R^{40}$,

R^{39} et R^{40} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle
 ou un groupe $-COR^{41}$, ou bien R^{39} et R^{40} forment ensemble avec l'atome d'azote un
 hétérocycle éventuellement substitué,

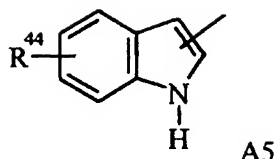
R^{41} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou $NR^{42}R^{43}$,

15 R^{42} et R^{43} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical
 alkyle, ou bien R^{42} et R^{43} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont
 rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

T représentant un radical $-(CH_2)_m-$ avec $m = 1$ ou 2 ,

q étant un entier compris entre 2 et 6 ;

soit enfin un radical A5



dans lequel R^{44} représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkyle ou alkoxy ;

- 5 X_a représente $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-CO-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-CO-D-CO-$,
 $-CH=CH-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-CO-C(R^{46}R^{47})-CO-$, $-N(R^{45})-(CH_2)_n-CO-$,
 $-CO-N(R^{45})-C(R^{46}R^{47})-CO-$, $-O-(CH_2)_n-CO-$, $-S-(CH_2)_n-CO-$,

D représente un radical phénylène éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi alkyle, alkoxy, OH, nitro, halogène ou cyano,

- 10 R^{45} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R^{46} et R^{47} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle dont le groupement aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : le groupe OH, halogène, nitro, alkyle, alkoxy et $-NR^{48}R^{49}$,

- 15 R^{48} et R^{49} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{50}$, ou bien R^{48} et R^{49} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

R^{50} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou $NR^{51}R^{52}$,

- 20 R^{51} et R^{52} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{51} et R^{52} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle éventuellement substitué ;

n étant un entier compris entre 0 et 6 ;

Y_a représente $-(CH_2)_p-$, $-C(R^{53}R^{54})-(CH_2)_p-$, $-C(R^{53}R^{54})-CO-$;

- 25 R^{53} et R^{54} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical aralkyle dont le groupement aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : le groupe OH, halogène, nitro, alkyle, alkoxy, $-NR^{55}R^{56}$,

R^{55} et R^{56} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{57}$, ou bien R^{55} et R^{56} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle éventuellement substitué,

R^{57} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou $NR^{58}R^{59}$,

- 5 R^{58} et R^{59} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{58} et R^{59} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué ;
 p étant un entier compris entre 0 et 6 ;

Het_a représente un hétérocycle,

- 10 pour la préparation de médicaments pour le traitement de pathologies où les calpaïnes et/ou les formes réactives de l'oxygène sont impliquées.

L'invention a également pour objet, à titre de produits industriels nouveaux, et notamment à titre de produits industriels nouveaux destinés à la préparation des produits de formule I, les produits de formule (I') telle que décrite ci-dessus.

- 15 Les intermédiaires de synthèse non commerciaux de formule (II), (III) et (V) peuvent être préparés selon les différentes voies de synthèse ci-dessous :

1) Synthèse des intermédiaires (II) :

Les acides carboxyliques de formule générale (II), dans lesquels A, X, D, n, R^{45} , R^{46} et R^{47} sont tels que décrits ci-dessus, sont accessibles à partir des schémas synthétiques

- 20 suivants:

1.1) A partir de $A-NH(R^{45})$:

La préparation des acides carboxyliques de formule générale (II) peut être effectuée, dans ce cas, à partir de 3 dérivés acides-esters différents (II.2), (II.4) et (II.6) :

- 25 La condensation des anilines de formule générale (II.1) avec les acide-esters (Alk = Alkyle) commerciaux de formule générale (II.2), schéma 1.1, est effectuée par condensation peptidique classique. Le carboxamide intermédiairement obtenu (II.3) est ensuite saponifié pour conduire aux acides carboxyliques de formule générale (II). La synthèse des intermédiaires de formule générale (II.1) est décrite plus loin.

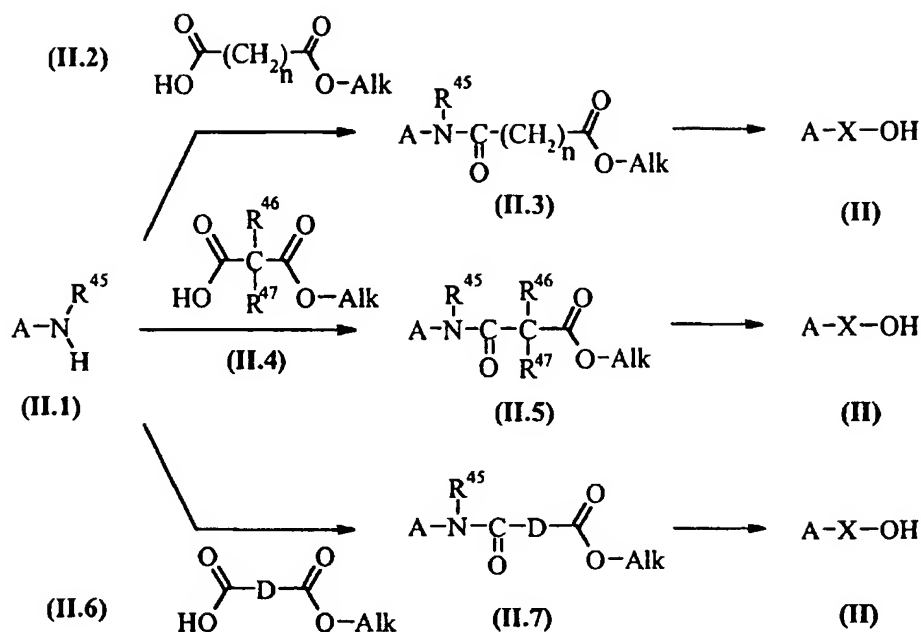


Schéma 1.1

La synthèse des acides carboxyliques de formule générale (II) peut également être effectuée par condensation des anilines de formule générale (II.1) avec les dérivés d'acide-esters de formule générale (II.4) dans les conditions précédemment décrites. Cette condensation est suivie d'une saponification classique pour conduire aux acides de formule générale (II). La synthèse des intermédiaires de formule générale (II.4) est décrite plus loin.

La condensation des amines de formule générale (II.1) avec les acides aromatiques commerciaux de formule générale (II.6), dans les conditions de synthèse peptidique déjà décrites, permet après saponification des intermédiaires de formule générale (II.7) d'obtenir également les acides carboxyliques de formule générale (II).

1.1.1) Préparation des intermédiaires (II.1) :

Les anilines de formule générale (II.1), non commerciales, dérivés d'indoline ou de 1,2,3,4-tétrahydroquinoline, schéma 1.1.1, dans lesquelles T et R³⁸ sont tels que définis ci-dessus, peuvent être préparées à partir des dérivés nitro correspondants de formule générale (II.1.1). La 6-nitro-1,2,3,4-tétrahydroquinoline est décrit dans *Can. J. Chem.* (1952), 30, 720-722. L'alkylation de l'amine est classiquement effectuée par une base

forte telle que, par exemple, NaH, dans un solvant aprotique polaire tel que, par exemple, le DMF en présence d'un dérivé halogéné $R^{38}\text{-Hal}$, tels que par exemple, le chlorure de 3-Diméthylaminopropane ou le bromure de benzyle. Le dérivé nitro de formule générale (II.1.2) intermédiairement obtenu est ensuite réduit, par exemple, par le Nickel de Raney en présence d'hydrate d'hydrazine pour conduire aux anilines de formule générale (II.1).

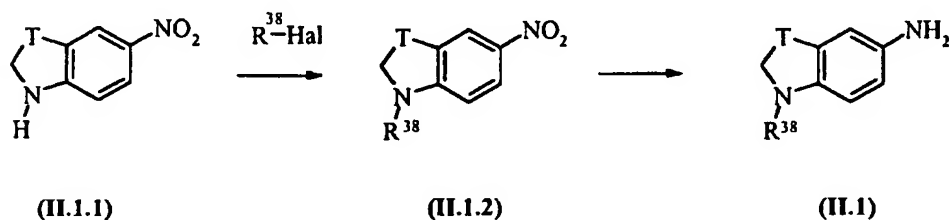


Schéma 1.1.1

10 Par ailleurs, certains dérivés des phénylènediamines de formule générale (II.1), non commerciaux, peuvent être préparés selon *Farmaco* (1951) 6, 713-717.

Dans le cas particulier où A est un dérivé phénolique, les anilines de formule générale (II.1) sont obtenues par hydrogénation, en présence de Pd/C, des dérivés nitrophénols précurseurs. Les dérivés nitrés des di-*tert*-butyl phénols sont accessibles selon une
15 méthode décrite dans *J. Org. Chem.* (1968) 33 (1), 223-226.

Les intermédiaires de formule générale (II.1) dans lesquels A'1 est une diphenylamine, sont accessibles à partir des méthodes décrites dans la littérature (*Synthesis* (1990) 430 ; *Indian J. Chem.* (1981) 20B, 611-613 ; *J. Med. Chem.* (1975) 18 (4), 386-391) qui passent par la réduction d'un intermédiaire nitrodiphenylamine. La réduction de la
20 fonction nitro est effectuée classiquement par hydrogénation en présence d'une quantité catalytique de Pd/C pour accéder aux aminodiphenylamines de formule générale (II.1).

Lorsque A est un dérivé carbazole (W représente alors une liaison directe), les méthodes de préparation des aminocarbazoles de formule générale (II.1) passent par la synthèse d'un intermédiaire nitrocarbazole. Ces méthodes sont décrites dans *Pharmazie* (1993) 48
25 (11), 817-820 ; *Synth. Commun.* (1994) 24(1), 1-10 ; *J. Org. Chem.* (1980) 45, 1493-1496 ; *J. Org. Chem.* (1964) 29 (8), 2474-2476 ; *Org. Prep. Proced. Int.* (1981) 13 (6),

419-421 ou *J. Org. Chem.* (1963) 28, 884. La réduction de la fonction nitro des intermédiaires nitrocarbazoles est, dans ce cas, effectuée de préférence à l'aide d'hydrate d'hydrazine en présence de Nickel de Raney.

Les intermédiaires de formule générale (II.1) dans lesquels A est un dérivé phénothiazine (W représente un atome de soufre), sont accessibles à partir de méthodes de la littérature qui passent par la synthèse d'un dérivé nitrophénothiazine. En particulier la 3-nitrophénothiazine est décrite dans *J. Org. Chem.* (1972) 37, 2691. La réduction de la fonction nitro pour accéder aux aminophénothiazines de formule générale (II.1) est effectuée classiquement par hydrogénation en présence d'une quantité catalytique de Pd/C dans un solvant tel que l'éthanol.

1.1.2) Préparation des intermédiaires (II.4) :

Les acide-esters de formule générale (II.4), schéma 1.1.2, peuvent être préparés à partir des diesters commerciaux de formule générale (II.4.1) selon une méthode décrite dans la littérature (*Tetrahedron Asymmetry* (1997) 8 (11), 1821-1823).

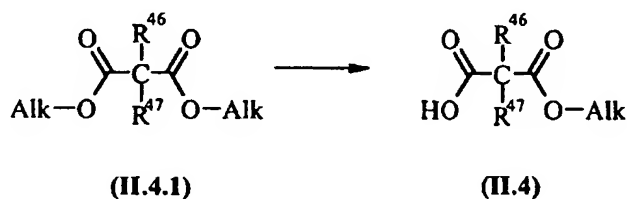
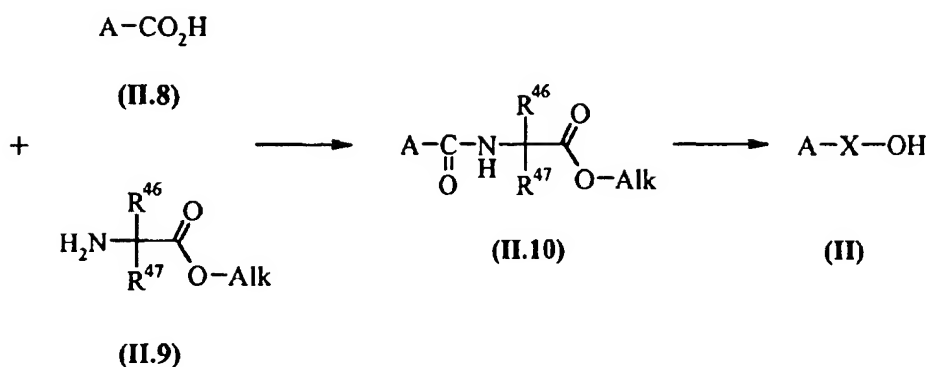


Schéma 1.1.2

1.2) A partir de A-CO₂H :

Les intermédiaires acides carboxyliques de formule générale (II) sont également accessibles à partir de la condensation des acides carboxyliques de formule générale (II.8) avec les amino-esters commerciaux de formule générale (II.9), schéma 1.2, au cours d'une étape de synthèse peptidique précédemment décrite. Le carboxamide intermédiairement obtenu (II.10) est ensuite saponifié pour conduire aux acides carboxyliques de formule générale (II).

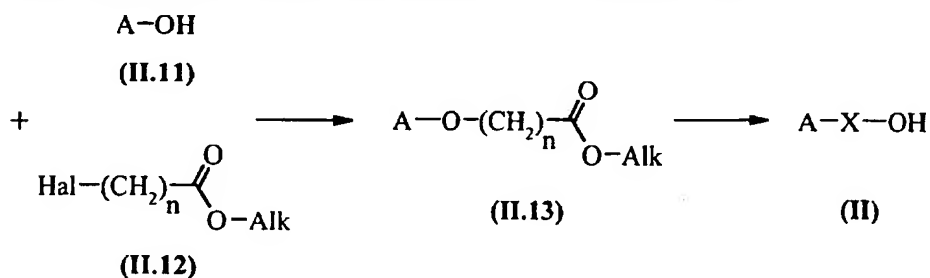
Schéma 1.2

1.2.1) Préparation des intermédiaires (II.8) :

Les dérivés carboxyliques de formule générale (II.8), non accessibles commercialement, peuvent être préparés à partir de la littérature (p. ex. : *J. Org. Chem.* (1961) 26, 1221-1223 ; *Acta Chem. Scandinavica* (1973) 27, 888-890 ; *Can. J. Chem.* (1972) 50, 1276-1282 ; *J. Med. Chem.* (1992) 35(4), 716-724 ; *J. Org. Chem.* (1989) 54, 560-569).

1.3) A partir de A-OH ou A-SH :

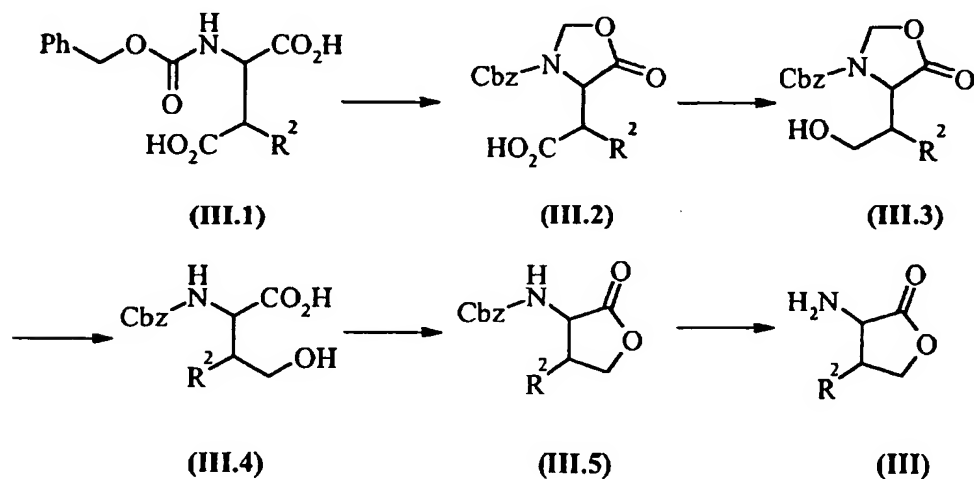
Les acides de formule générale (II) (schéma 1.3) dans lesquels X représente -O-(CH₂)_n-CO-, sont préparés à partir des hydroquinones de formule générale (II.11) obtenues selon la littérature (*J. Chem. Soc. Perkin 1* (1981) 303-306). La condensation sur des halogénoesters commerciaux de formule générale (II.12) est effectuée en présence d'une base telle que, par exemple K₂CO₃, en chauffant dans un solvant polaire comme, par exemple, le THF pendant au moins 5 heures. Les esters de formule générale (II.13) intermédiairement obtenus sont ensuite déprotégés (en milieu acide dans le cas des esters de *tert*-butyle) pour conduire aux acides de formule générale (II).

Schéma 1.3

Les acides de formule générale (II) dans lesquels X représente $-S-(CH_2)_n-CO-$, sont préparés selon une méthode de la littérature (*J. Med. Chem.* (1997) 40 (12), 1906-1918).

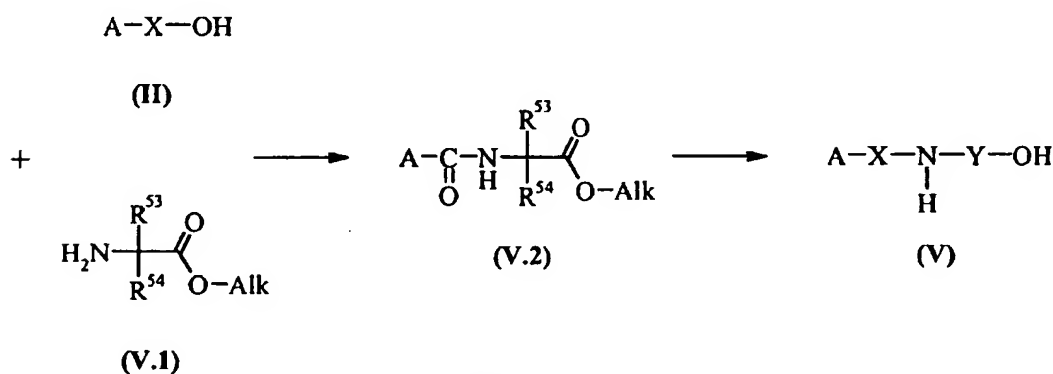
2) Synthèse des intermédiaires (III) :

La préparation des intermédiaires de formule générale (III), schéma 1.4, dans lesquels R^2 est tel que défini ci-dessus et $Y = -(CH_2)_p-$, avec $p = 0$, est effectuée à partir des dérivés de l'acide N-Cbz aspartique de formule générale (III.1) dont l'accès est décrit dans la littérature (*J. Med. Chem.* (1973) 16 (11), 1277-1280). Par chauffage de ces intermédiaires en présence de trioxanne et d'une quantité catalytique d'APTS au reflux d'un solvant tel que, par exemple, le toluène, (*Synthesis* (1989) 7, 542-544) on obtient les dérivés d'oxazolidinone de formule générale (III.2). La réduction de la fonction acide est alors effectuée à l'aide de B_2H_6 -THF dans le THF telle que décrite dans *Chem. Pharm. Bull.* (1995) 43 (10), 1683-1691 et conduit aux alcools de formule générale (III.3). Ceux-ci sont ensuite traités en milieu basique, et l'intermédiaire (III.4) ainsi généré est cyclisé à l'aide d'un agent de déshydratation classique tel que, par exemple, le Dicyclohexylcarbodiimide pour obtenir la lactone substituée de formule générale (III.5). L'intermédiaire de formule générale (III) est obtenu après coupure du carbamate de benzyle à l'aide de Pd/C sous atmosphère d'hydrogène.



3) Synthèse des intermédiaires (V) :

Les intermédiaires de formule générale (V) (schéma 2.1), dans lesquels A, X, Y, R⁵³ et R⁵⁴ sont tels que décrits ci-dessus, sont préparés classiquement par condensation peptidique des acides de formule générale (II), précédemment décrits, avec les amino-esters commerciaux de formule générale (V.1). Les acides carboxyliques de formule générale (V) sont obtenus après saponification des esters intermédiaires de formule générale (V.2).



10

Schéma 2.1

Partie expérimentale

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

15 **Exemple 1** : (2*R*)-6-hydroxy-*N*-[(3*S*)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-2,5,7,8-tétraméthyl-3,4-dihydro-2*H*-chromène-2-carboxamide :

1.1) (2*R*)-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-*N*-[(3*S*)-2-oxotétrahydro-3-furanyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromène-2-carboxamide :

20

Une solution de 1,82 g (7,27 mmoles) de (*R*)-Trolox et de 1,18 g (7,27 mmoles) de 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) dans 15 ml de THF anhydre est agitée 1 heure à 23°C, avant l'addition d'une solution de 1 g (7,27 mmoles) du chlorhydrate de (*S*)-2-amino-4-butyrolactone et de 1.27 ml (7,27 mmoles) de *N,N*-diisopropyléthylamine (DIEA) dans

15 ml de DMF anhydre. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à 23°C et finalement concentré à sec sous vide. Le résidu est dissous dans 100 ml d'AcOEt et la solution organique est lavée successivement par 50 ml d'HCl 1N aqueux, 50 ml d'H₂O, 50 ml d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, 50 ml d'H₂O et finalement 50 ml de saumure. Après séchage sur MgSO₄, la solution organique est filtrée et concentrée à sec sous vide. Le résidu est repris par 50 ml d'Et₂O, agité et filtré. Après rinçage par 2 x 25 ml d'Et₂O, la poudre blanche obtenue est séchée sous vide. Point de fusion : 195-196°C.

1.2) (2*R*)-6-hydroxy-*N*-[(3*S*)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-2,5,7,8-tétraméthyl-3,4-dihydro-2*H*-chromène-2-carboxamide :

Dans un tricol, sous atmosphère d'Argon, on dissout 1,53 g (4,59 mmoles) de l'intermédiaire 1.1 dans 75 ml de THF anhydre. L'ensemble est refroidi à -78°C, avant l'introduction, goutte-à-goutte, au moyen d'une ampoule à addition, de 18,4 ml (18,4 mmoles) d'une solution 1M de DIBAL dans CH₂Cl₂. Après 3 heures d'agitation à -78°C, la réaction est stoppée par l'introduction lente de 10 ml de MeOH. Une fois revenu à 20°C, le mélange réactionnel est versé dans 150 ml d'une solution de sel de Rochelle sous agitation vigoureuse. L'agitation est maintenue jusqu'à apparition de deux phases. L'ensemble est décanté et la phase aqueuse est réextraite par 2 fois 50 ml de CH₂Cl₂. Les phases organiques sont rassemblées et lavées successivement par 50 ml d'H₂O et 50 ml de saumure. Après séchage sur MgSO₄ et filtration, le solvant est évaporé sous vide et le résidu est purifié sur une colonne de silice (éluant : Heptane/AcOEt : 2/8). On obtient une poudre blanche. Point de fusion 67-70°C.

Les exemples 2 à 11 illustrent des composés susceptibles d'être préparés selon les schémas de synthèse précédemment décrits.

Exemple 2 : 2-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphénoxy]-*N*-(2-hydroxytétrahydro-3-furanyl)acétamide

Exemple 3 : *N*-1-(2-hydroxytétrahydro-3-furanyl)-*N*-4-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)succinamide

Exemple 4 : *N*-1-(4-anilinophényl)-*N*-3-(2-hydroxytétrahydro-3-furanyl)-

2-isopropylmalonamide

Exemple 5 : N-1-(4-anilinophényl)-N-3-(2-hydroxytétrahydro-3-furanyl)isophthalamide

Exemple 6 : N-1-(4-anilinophényl)-N-4-(2-hydroxytétrahydro-3-furanyl)terephthalamide

Exemple 7 : N-1-(4-anilinophényl)-N-2-(2-hydroxytétrahydro-3-furanyl)phthalamide

- 5 Exemple 8 : N-{1-[(4-benzyl-5-hydroxy-1,3-oxazolidin-3-yl)carbonyl]-2-méthylpropyl}-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2-chromanecarboxamide

Exemple 9 : N-(4-anilinophényl)-N'-{1-[(4-benzyl-5-hydroxy-1,3-oxazolidin-3-yl)carbonyl]-2-méthylpropyl}urée

- Exemple 10 : N-{1-[(4-benzyl-5-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)carbonyl]-2-méthylpropyl}-
10 2-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphénoxy]acétamide

Exemple 11 : 6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-N-{2-méthyl-1-[(3-oxo-1-pyrrolidinyl)carbonyl]propyl}-2-chromanecarboxamide

Etude pharmacologique des produits de l'invention

Etude des effets sur la Calpaine I porcine :

- 15 La méthode utilisée est celle décrite par Mallya et coll. (Biochemical and biophysical research communications 248 293-296 (1998). L'activité calpain *in vitro* est suivie par la mesure de la fluorescence due à la dégradation d'un substrat artificiel de l'enzyme Suc-LY-AMC (Suc-Leu-Tyr-aminométhylcoumarine). L'aminométhylcoumarine libérée fluoresce à 460 nm sous une excitation à 380 nm. Les inhibiteurs testés sont dissous dans
- 20 du DMSO à 40 fois la concentration finale. 5 µl de solution sont déposés dans une plaque 96 puits à paroi noire. 175 µl/puits de tampon de réaction contenant la calpain I et son substrat sont alors ajoutés. La réaction est démarrée par l'ajout de 20 µl de CaCl₂ 50 mM. Les plaques sont incubées à 25°C et la fluorescence (380 nm excitation et 460 nm émission) est lue au bout de 30 minutes à l'aide d'un lecteur de microplaques (Victor,
- 25 Wallack). Les CI₅₀ sont déterminées par le calcul des rapports fluorescence produit / fluorescence témoin DMSO. Composition du tampon de la réaction enzymatique : Tris-HCl 50 mM pH7.5, NaCl 50 mM, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, b-Mercaptoéthanol 5

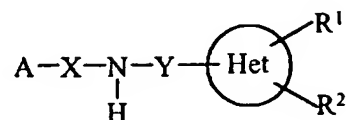
mM, Suc-LY-AMC 1mM (Bachem, ref. I-1355) et 2.5 U/ml Calpain I (érythrocytes porcins, Calbiochem ref 208712).

Etude des effets sur la peroxydation lipidique du cortex cérébral de rat :

L'activité inhibitrice des produits de l'invention est déterminée par la mesure de leurs
5 effets sur le degré de peroxydation lipidique, déterminée par la concentration en malondialdéhyde (MDA). Le MDA produit par la peroxydation des acides gras insaturés est un bon indice de la peroxydation lipidique (H Esterbauer and KH Cheeseman, *Meth. Enzymol.* (1990) 186 : 407-421). Des rats mâles Sprague Dawley de 200 à 250 g (Charles River) ont été sacrifiés par décapitation. Le cortex cérébral est prélevé, puis homogénéisé
10 au potter de Thomas dans du tampon Tris-HCl 20 mM, pH = 7,4. L'homogénat est centrifugé deux fois à 50000 g pendant 10 minutes à 4°C. Le culot est conservé à -80°C. Le jour de l'expérience, le culot est remis en suspension à la concentration de 1 g/ 15 ml et centrifugé à 515 g pendant 10 minutes à 4°C. Le surnageant est utilisé immédiatement pour la détermination de la peroxydation lipidique. L'homogénat de cortex cérébral de rat
15 (500 µl) est incubé à 37°C pendant 15 minutes en présence des composés à tester ou du solvant (10 µl). La réaction de peroxydation lipidique est initiée par l'ajout de 50 µl de FeCl₂ à 1 mM, d'EDTA à 1 mM et d'acide ascorbique à 4 mM. Après 30 minutes d'incubation à 37 °C la réaction est arrêtée par l'ajout de 50 µl d'une solution de di tertio butyl toluène hydroxylé (BHT, 0,2 %). Le MDA est quantifié à l'aide d'un test
20 colorimétrique, en faisant réagir un réactif chromogène (R) le N-méthyl-2-phénylindole (650 µl) avec 200 µl de l'homogénat pendant 1 heure à 45 °C. La condensation d'une molécule de MDA avec deux molécules de réactif R produit un chromophore stable dont la longueur d'onde d'absorbance maximale est égale à 586 nm. (Caldwell et coll. *European J. Pharmacol.* (1995) 285, 203-206).

Revendications

1. Composés de formule générale (I)



5

(I)

sous forme racémique, d'énantiomères, de diastéréoisomères ou toutes combinaisons de ces formes, dans laquelle

R^1 représente un radical $-\text{OR}^3$, $-\text{SR}^3$, oxy ou un acétal cyclique,

10 dans lequel R^3 représente un atome d'hydrogène, un radical alkylcarbonyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle,

dans lequel le radical alkyle ou aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : alkyle, OH, alkoxy, nitro, cyano, halogène ou $-\text{NR}^4\text{R}^5$;

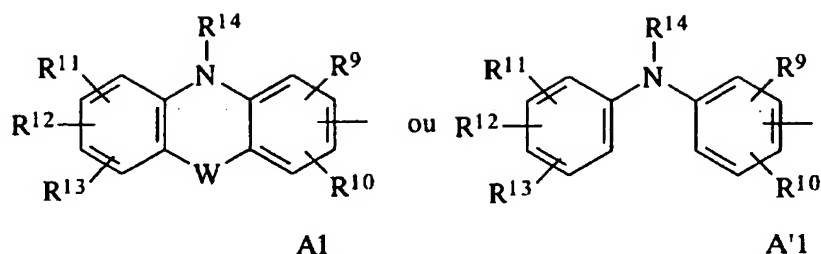
15 R^4 et R^5 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^4 et R^5 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

R^2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aryle ou aralkyle, le groupement aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi : $-\text{OR}^6$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, halogène, cyano, nitro ou alkyle,

20 dans lequel R^6 , R^7 et R^8 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aryle, aralkyle, alkylcarbonyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle;

A représente

soit un radical A1 ou A'1



5 dans lequel R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou $NR^{15}R^{16}$,

R^{15} et R^{16} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{17}$, ou bien R^{15} et R^{16} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

10 R^{17} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou $NR^{18}R^{19}$,

R^{18} et R^{19} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{18} et R^{19} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

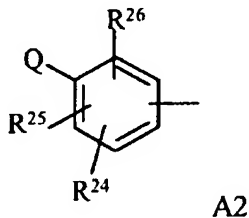
R^{14} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{20}$,

15 R^{20} représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou $NR^{21}R^{22}$,

R^{21} et R^{22} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{21} et R^{22} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

20 W représente une liaison, O ou S ou encore un radical NR^{23} , dans lequel R^{23} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

soit un radical A2



dans lequel

R^{24} , R^{25} et R^{26} représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SR^{27} , un radical alkyle, alkényle, alkoxy ou un radical $NR^{28}R^{29}$,

R^{27} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

5 R^{28} et R^{29} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{30}$, ou bien R^{28} et R^{29} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

R^{30} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou $NR^{31}R^{32}$,

10 R^{31} et R^{32} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{31} et R^{32} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

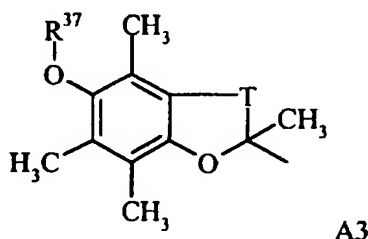
Q représente $-OR^{33}$, $-SR^{33}$, $-NR^{34}R^{35}$ ou un radical aryle substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halogène, le groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou $NR^{15}R^{16}$,

15 R^{33} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R^{34} et R^{35} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical $-CO-R^{36}$, ou bien forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

R^{36} représentant un radical alkyle ;

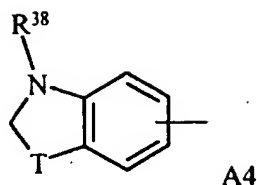
20 soit un radical A3



dans lequel R^{37} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle,

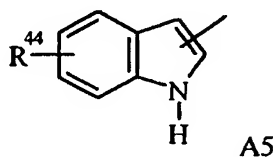
T représente un radical $-(CH_2)_m-$ avec $m = 1$ ou 2 ;

soit un radical A4



- dans lequel R^{38} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, $-(CH_2)_q-NR^{39}R^{40}$ ou aralkyle, le groupement aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : OH, alkyle, halogène, nitro, alkoxy ou $-NR^{39}R^{40}$,
 R^{39} et R^{40} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{41}$, ou bien R^{39} et R^{40} forment ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué,
 R^{41} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou $NR^{42}R^{43}$,
 R^{42} et R^{43} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{42} et R^{43} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,
 T représentant un radical $-(CH_2)_m-$ avec $m = 1$ ou 2 ,
 q étant un entier compris entre 2 et 6 ;

soit enfin un radical A5



- dans lequel R^{44} représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkyle ou alkoxy ;
- 20 X représente $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-CO-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-CO-D-CO-$,
 $-CH=CH-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-CO-C(R^{46}R^{47})-CO-$, $-N(R^{45})-(CH_2)_n-CO-$,
 $-CO-N(R^{45})-C(R^{46}R^{47})-CO-$, $-O-(CH_2)_n-CO-$, $-S-(CH_2)_n-CO-$,
 D représente un radical phénylène éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi alkyle, alkoxy, OH, nitro, halogène ou cyano,

- R^{45} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R^{46} et R^{47} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle dont le groupement aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : le groupe OH, halogène, nitro, alkyle, alkoxy et $-NR^{48}R^{49}$,
- 5 R^{48} et R^{49} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{50}$, ou bien R^{48} et R^{49} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,
- R^{50} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou $NR^{51}R^{52}$,
- 10 R^{51} et R^{52} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{51} et R^{52} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle éventuellement substitué ;
- n étant un entier compris entre 0 et 6 ;
- Y représente $-(CH_2)_p-$, $-C(R^{53}R^{54})-(CH_2)_p-$, $-C(R^{53}R^{54})-CO-$;
- 15 R^{53} et R^{54} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical aralkyle dont le groupement aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : le groupe OH, halogène, nitro, alkyle, alkoxy, $-NR^{55}R^{56}$,
- R^{55} et R^{56} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un
- 20 groupe $-COR^{57}$, ou bien R^{55} et R^{56} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle éventuellement substitué,
- R^{57} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou $NR^{58}R^{59}$,
- R^{58} et R^{59} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{58} et R^{59} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un
- 25 hétérocycle éventuellement substitué ;
- p étant un entier compris entre 0 et 6 ;

Het représente un hétérocycle,

à l'exclusion des composés de formule (I) dans laquelle lorsque Het représente tétrahydrofuranne ou tétrahydropyranne, R^1 le radical OH, R^2 un hydrogène et Y le

radical $-(CH_2)_p-$ avec $p=0$, alors X ne représente pas $-CO-N(R^{45})-C(R^{46}R^{47})-CO$ avec $R^{45}=R^{46}=H$.

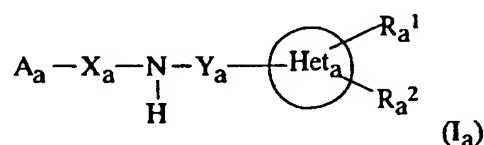
2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que Het représente un radical monocyclique contenant de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi O et N.

5 3. Composés selon la revendication 2 caractérisés en ce que Het représente tétrahydrofuranne, tétrahydropyranne, pyrrolidine, 1,3-oxazolidine, et R^2 le radical OH.

4. A titre de médicaments des composés selon l'une des revendications 1 à 3.

5. Compositions pharmaceutiques comprenant, à titre de principe actif, au moins un médicament tel que défini à la revendication 4.

10 6. Utilisation de composés de formule (Ia) telle que définie ci-dessus,



sous forme racémique, d'énantiomères, de diastéréoisomères ou toutes combinaisons de ces formes, dans laquelle

R_a^1 représente un radical $-OR^3$, $-SR^3$, oxy ou un acétal cyclique,

15 dans lequel R^3 représente un atome d'hydrogène, un radical alkylcarbonyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle,

dans lequel le radical alkyle ou aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : alkyle, OH, alkoxy, nitro, cyano, halogène ou $-NR^4R^5$;

20 R^4 et R^5 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^4 et R^5 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

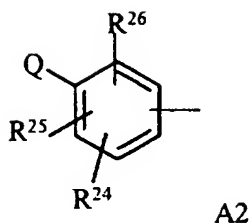
R_a^2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aryle ou aralkyle, le groupement aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents

25 choisis parmi : $-OR^6$, $-NR^7R^8$, halogène, cyano, nitro ou alkyle,

A_2 représente

W représente une liaison, O ou S ou encore un radical NR^{23} , dans lequel R^{23} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

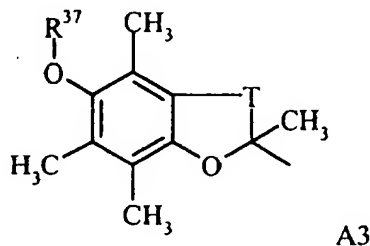
soit un radical A2



dans lequel

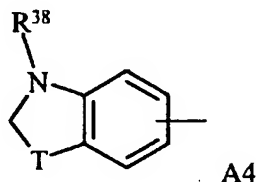
- 5 R^{24} , R^{25} et R^{26} représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SR^{27} , un radical alkyle, alkenyle, alkoxy ou un radical $NR^{28}R^{29}$, R^{27} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R^{28} et R^{29} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{30}$, ou bien R^{28} et R^{29} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,
- 10 R^{30} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou $NR^{31}R^{32}$, R^{31} et R^{32} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{31} et R^{32} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,
- 15 Q représente $-OR^{33}$, $-SR^{33}$, $-NR^{34}R^{35}$ ou un radical aryle substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halogène, le groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou $NR^{15}R^{16}$, R^{33} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R^{34} et R^{35} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical $-CO-R^{36}$, ou bien forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils
- 20 sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué, R^{36} représentant un radical alkyle ;

soit un radical A3



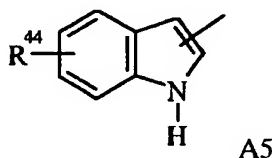
dans lequel R^{37} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle,
 T représente un radical $-(CH_2)_m-$ avec $m = 1$ ou 2 ;

soit un radical A4



- 5 dans lequel R^{38} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle,
 $-(CH_2)_q-NR^{39}R^{40}$ ou aralkyle, le groupement aryle étant éventuellement substitué
 par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : OH, alkyle,
 halogène, nitro, alkoxy ou $-NR^{39}R^{40}$,
 R^{39} et R^{40} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle
 10 ou un groupe $-COR^{41}$, ou bien R^{39} et R^{40} forment ensemble avec l'atome d'azote un
 hétérocycle éventuellement substitué,
 R^{41} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou $NR^{42}R^{43}$,
 R^{42} et R^{43} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical
 alkyle, ou bien R^{42} et R^{43} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont
 15 rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,
 T représentant un radical $-(CH_2)_m-$ avec $m = 1$ ou 2 ,
 q étant un entier compris entre 2 et 6 ;

soit enfin un radical A5



- 20 dans lequel R^{44} représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical
 alkyle ou alkoxy ;

X_a représente $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-CO-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-CO-D-CO-$,
 $-CH=CH-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-CO-C(R^{46}R^{47})-CO-$, $-N(R^{45})-(CH_2)_n-CO-$,
 $-CO-N(R^{45})-C(R^{46}R^{47})-CO-$, $-O-(CH_2)_n-CO-$, $-S-(CH_2)_n-CO-$,

- D représente un radical phénylène éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi alkyle, alkoxy, OH, nitro, halogène ou cyano,
- R⁴⁵ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R⁴⁶ et R⁴⁷ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle dont le groupement aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : le groupe OH, halogène, nitro, alkyle, alkoxy et -NR⁴⁸R⁴⁹,
- R⁴⁸ et R⁴⁹ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR⁵⁰, ou bien R⁴⁸ et R⁴⁹ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont
 10 rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,
- R⁵⁰ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou NR⁵¹R⁵²,
- R⁵¹ et R⁵² représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R⁵¹ et R⁵² forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle éventuellement substitué ;
- 15 n étant un entier compris entre 0 et 6 ;
- Y_a représente -(CH₂)_p-, -C(R⁵³R⁵⁴)-(CH₂)_p-, -C(R⁵³R⁵⁴)-CO- ;
- R⁵³ et R⁵⁴ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical aralkyle dont le groupement aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : le groupe OH, halogène, nitro, alkyle, alkoxy, -NR⁵⁵R⁵⁶,
- 20 R⁵⁵ et R⁵⁶ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR⁵⁷, ou bien R⁵⁵ et R⁵⁶ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle éventuellement substitué,
- R⁵⁷ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou NR⁵⁸R⁵⁹,
- 25 R⁵⁸ et R⁵⁹ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R⁵⁸ et R⁵⁹ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué ;
- p étant un entier compris entre 0 et 6 ;

Het_a représente un hétérocycle,

pour la préparation de médicaments pour le traitement de pathologies où les calpaïnes et/ou les formes réactives de l'oxygène sont impliquées.



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2800737

N° d'enregistrement
nationalFA 578701
FR 9913858

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	WO 96 21655 A (HOECHST MARION ROUSSEL INC) 18 juillet 1996 (1996-07-18) * abrégé; revendications * * page 39 - page 92; exemples * * page 104, ligne 17 - ligne 28 *	1,4-6	C07D413/12 C07D407/12 C07D405/12 C07D307/22 C07D263/24 C07D263/04
Y	US 5 691 368 A (PEET NORTON P ET AL) 25 novembre 1997 (1997-11-25) * abrégé; revendication 1 *	1,4-6	A61K31/353 A61K31/341 A61K31/404 A61K31/422
Y	EP 0 925 786 A (MITSUBISHI CHEM CORP) 30 juin 1999 (1999-06-30) * page 53; exemples 375-382 * * page 86 - page 87; tableau 3 *	1,4-6	A61K31/402 A61K31/42 A61P37/00 A61P29/00 A61P9/00
Y	PEET N P ET AL: "Hydroxyoxazolidines as alpha-aminoacetaldehyde equivalents: novel inhibitors of calpain" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,GB,OXFORD, vol. 9, no. 16, 16 août 1999 (1999-08-16), pages 2365-2370, XP004174192 ISSN: 0960-894X * page 2366; figure 1 * * page 2369; tableau I *	1,4-6	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) C07D A61K A61P
A	WO 98 25899 A (BASF AG ;MOELLER ACHIM (DE); LUBISCH WILFRIED (DE); TREIBER HANS J) 18 juin 1998 (1998-06-18) * abrégé * * page 3 - page 5 * * page 32 - page 50; tableaux *	1,4-6	
A	EP 0 603 873 A (MITSUBISHI CHEM IND) 29 juin 1994 (1994-06-29) * page 4, ligne 54 - page 7, ligne 24 * * page 87; tableaux 1,2 *	1,4-6	
-/-			
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
4 septembre 2000		Paisdor, B	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2800737

N° d'enregistrement
nationalFA 578701
FR 9913858

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
D, A	EP 0 641 800 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 8 mars 1995 (1995-03-08) * page 30 - page 50; exemples * * revendications 1, 19 * -----	1, 4-6	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
4 septembre 2000		Paisdor, B	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

1
EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)